

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

2 425 858

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 78 14854

⑤④ Composition ophtalmique pour le traitement de la sénescence cristallinienne.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 31/70, 31/195.**

②② Date de dépôt 19 mai 1978, à 14 h 52 mn.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 50 du 14-12-1979.

⑦① Déposant : Société dite : LABORATOIRES CHAUVIN-BLACHE, résidant en France.

⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention concerne une solution ophtalmique pouvant être utilisée en médecine humaine et en thérapeutique vétérinaire dans le traitement de la sénescence cristallinienne.

Les solutions ophtalmiques utilisées dans le traitement
5 de la sénescence cristallinienne sont bien connues. Certaines renferment des sels minéraux, tels que potassium, sodium, magnésium, strontium, etc. sous forme d'iodure, de nitrate, d'acétate, de chlorure, de citrate. D'autres solutions contiennent des substances organiques de nature variable, telles que la dionine, le glycérol, la
10 papavérine, l'acide nicotinique, ou des vitamines telles que l'acide ascorbique, les vitamines B₁, B₂, B₆, B₁₂, l'amide nicotinique, ou des acides aminés tels que l'acide glutamique, l'acide aspartique, l'acide aminoacétique, ou des nucléotides tels que la triphosadénine (A.T.P.), l'inosine-5' phosphate (I.M.P.).

15 La plupart de ces traitements sont purement symptomatiques, agissant sur l'acuité visuelle en améliorant la circulation rétinienne sans influencer sur le métabolisme du cristallin lui-même. Leur mécanisme d'action n'est souvent qu'hypothétique, ne reposant sur aucune étude biochimique sérieuse.

20 A la suite de recherches sur les modifications biochimiques du cristallin sénescant, la Demanderesse a pu établir les conditions optimales de survie du cristallin qui ont donné lieu à la réalisation de la composition thérapeutique décrite ci-après.

La présente invention a ainsi pour objet une composition
25 ophtalmique ayant notamment une activité dans le traitement de la sénescence cristallinienne, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif une association des trois acides aminés constitutifs du glutathion, à savoir l'acide glutamique, la cystéine et l'acide aminoacétique, avec du D-fructose-1,6 diphosphate ou leurs
30 sels minéraux ou organiques.

La composition ophtalmique selon l'invention contient donc comme un des éléments de l'association, trois acides aminés constitutifs du glutathion, à savoir l'acide glutamique, la cystéine et l'acide aminoacétique ou glycine, ces acides aminés étant de
35 préférence présents entre eux en une proportion molaire sensiblement égale à 1/3, comme dans le glutathion.

Cette composition ophtalmique est présentée sous forme d'une solution contenant les trois acides aminés constitutifs du glutathion en une concentration de 0,01 à 5 % (en poids/volume) et de

préférence de 1 à 4 % (en p/v). On peut également utiliser les sels minéraux ou organiques de ces acides aminés.

5 Le D-fructose-1,6-diphosphate peut être utilisé sous forme de sel minéral ou organique, de préférence de sel de sodium et en une concentration de 0,1 à 10 % (en p/v) et de préférence de 5 à 10 % (en p/v).

10 L'addition des trois acides aminés constitutifs du glutathion au fructose-1,6 diphosphate permettant la survie et le maintien de la transparence du cristallin autorise l'hypothèse de l'entrée du pyruvate (provenant de la dégradation du fructose-1,6 diphosphate) dans le cycle de l'acide citrique et de la régénération d'A.T.P. qui en découle.

15 On peut donc penser que l'association des trois acides aminés constitutifs du glutathion (acide glutamique, cystéine et glycine) au fructose-1,6 diphosphate, éléments qui traversent la cornée et la capsule cristallinienne, permet de maintenir la fonction normale du métabolisme intracristallinien et en particulier un taux normal d'A.T.P.

20 Afin de démontrer que la composition selon la présente invention réside bien dans l'association à la fois des trois acides aminés constitutifs du glutathion et du D-fructose-1,6 diphosphate, la Demanderesse a réalisé diverses études avec des constituants individuels, qui sont exposées ci-après.

25 1) Une mise en survie de cristallins en milieu nutritif contenant du glucose à 1 %, conduit à la formation de vacuoles intra-cristalliniennes. Ces vacuoles résultent de la déviation du métabolisme glucidique vers le sorbitol qui, par hyperosmolarité, provoque ces dernières. Il apparaît donc que ce milieu nutritif à lui seul n'est pas susceptible d'empêcher une sénescence cristallinienne.

30 2) Une mise en survie de cristallins dans le même milieu que celui défini sous (1), contenant en outre du D-fructose-1,6 diphosphate, destiné à pallier la diminution de la phosphofructokinase au cours du vieillissement, conduit au même résultat que précédemment et n'est donc pas non plus satisfaisante.

35 3) Par contre, une addition au milieu précédent, des trois acides aminés constitutifs du glutathion, à savoir :

- l'acide glutamique,
- la cystéine,

- la glycine (acide aminoacétique),
permet de maintenir la transparence cristallinienne.

Il apparaît donc à la suite de ces constatations que
l'activité dans le traitement de la sénescence cristallinienne est
5 due à l'association des trois acides aminés constitutifs du glutathion avec le D-fructose-1,6 diphosphate.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre
d'illustration de la composition ophtalmique suivant l'invention.

EXEMPLE 1

10	Acide glutamique	0,38 g
	Cystéine	0,43 g
	Acide aminoacétique	0,24 g
	D-fructose-1,6 diphosphate (sel de sodium)	3 g
	D-glucose	2 g
15	Chlorure de benzalkonium	0,01 g
	Excipient isotonique et de pH 6-7,5 q.s.p.	100 ml

EXEMPLE 2

	Acide glutamique	1,90 g
	Cystéine	2,15 g
20	Acide aminoacétique	1,20 g
	D-fructose-1,6 diphosphate (sel de sodium)	5 g
	D-glucose	2 g
	Chlorure de benzalkonium	0,01 g
	Excipient isotonique et de pH 6-7,5 q.s.p.	100 ml

25 EXEMPLE 3

	Acide glutamique	3,80 g
	Cystéine	4,30 g
	Acide aminoacétique	2,40 g
	D-fructose-1,6 diphosphate (sel de sodium)	10 g
30	D-glucose	1 g
	Chlorure de benzalkonium	0,01 g
	Excipient isotonique et de pH 6-7,5 q.s.p.	100 ml
35	Composition de l'excipient isotonique et de pH 6-7,5: arginine, dextran ,acide borique, borate de sodium, eau distillée.	

Les solutions ophtalmiques selon l'invention conviennent
au traitement de la sénescence cristallinienne chez l'homme et en
thérapeutique vétérinaire. Elles n'ont pas d'effets nuisibles et
sont dépourvues de toxicité dans leurs applications thérapeutiques.

REVENDICATIONS

1. Composition ophtalmique ayant notamment une activité dans le traitement de la sénescence cristallinienne, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif une association des trois acides aminés constitutifs du glutathion, à savoir l'acide glutamique, la cystéine et l'acide aminoacétique, avec du D-fructose-1,6 diphosphate ou leurs sels minéraux ou organiques.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les acides aminés sont présents entre eux en une proportion molaire égale à 1/3, comme dans le glutathion.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution contenant de 0,01 à 5 % (en p/v) des acides aminés constitutifs du glutathion et de 0,1 à 10 % (en p/v) de D-fructose-1,6 diphosphate ou ses sels.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle contient de 1 à 4 % (en p/v) des acides aminés constitutifs du glutathion et de 5 à 10 % (en p/v) de D-fructose-1,6 diphosphate ou ses sels.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le D-fructose-1,6 diphosphate est sous forme de sel de sodium.